Aus dem Hygienischen Institut der Universität Bonn.
Direktor: Professor Dr. H. Selter.

Vergleichende Untersuchungen über die Citocholreaktion und deren Brauchbarkeit für die serologische Luesdiagnostik.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn.

Vorgelegt am 2. November 1936

von

Maria Vögeler
aus Neuß.

Druck von H. Trapp, Bonn, Stiftsgasse 11 / 1936.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Bonn.

Referent: Professor Dr. Selter.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546416_0107

Zum serologischen Luesnachweis kam jahrelang die Wassermann'sche Reaktion allein zur Anwendung. Ihre vorzügliche Brauchbarkeit drängte das Bedürfnis nach neuen Reaktionen auch nicht so sehr in den Vordergrund, da kein Anlaß vorhanden zu sein schien, von der sich gut bewährenden Wassermann'schen Reaktion abzugehen und sie durch andere zu ersetzen. Verschiedene Gesichtspunkte führten jedoch in der weiteren Entwicklung zur Entstehung der sogenannten Ergänzungsreaktionen. Einmal hatte man ein Interesse daran, den etwas umständlichen Indikator des haemolytischen Systems durch eine einfachere Ablesung zu ersetzen; zum zweiten war das Bestreben vorhanden, Reaktionen zu schaffen, die einem erweiterten Kreis von Untersuchern zugänglich wären, und die es auch ermöglichten, eine systematische Durchuntersuchung einer großen Zahl von Patienten in die Wege zu leiten.

Wenn sich auch das Ideal eine einfache serologische Untersuchung auf Lues dem praktischen Arzt als diagnostisches Rüstzeug in die Hand zu geben nicht verwirklichen lassen konnte, so hat dennoch die Luesdiagnostik durch die Ergänzungsreaktionen eine erhebliche Verbesserung erfahren.

Die gesamten zur Zeit bekannten Methoden zum serologischen Luesnachweis lassen sich in zwei Gruppen trennen, von denen man die einen als Labilitätsreaktionen bezeichnen kann, weil bei ihnen lediglich der Nachweis der Labilität der Serumglobuline geführt wird, und die anderen als Lipoidbindungsreaktionen. Sie decken sich, wie Jakobsthal ausführt, in gewisser Weise; eine Labilitätsreaktion ist nie eine Lipoidbindungsreaktion, aber eine Lipoidbindungsreaktion wird meist erst durch die Bedingungen manifest, die für eine Labilitätsreaktion wesentlich sind.

Die Labilitätsreaktionen haben für die serodiagnostische Praxis keine größere Bedeutung erlangt, wohl aber die Lipoidbindungsreaktionen, die sämtlich dadurch charakterisiert sind, daß bei ihnen eine Lipoidemulsion in irgendeiner Form mit dem zu prüfenden Serum reagiert. Auch die Wassermann'sche Reaktion gehört zu den Lipoidbindungsreaktionen. Da man das gegenseitige Auswirken von Serum und Extrakt durch ein zweites als Indikator dienendes System anzeigt, kann man die Wassermann'sche Reaktion auch als zweisystemige oder zusammengesetzte Lipoidbindungsreaktion bezeichnen. Bei den sogenannten Ergänzungsreaktionen wird die Beziehung zwischen Serum und Lipoidaufschwemmung durch die Veränderung des chemisch-physikalischen Zustandes sichtbar. Man kann daher diese Gruppe auch einsystemige oder einfache Lipoidbindungsreaktionen nennen.

Das ursprünglich so schwierig zu entscheidende Problem, inwieweit die Wassermann'sche Reaktion und die Ergänzungsreaktionen übereinstimmend oder verschieden sind, kann man heute dahin entscheiden, daß eine Wesensgleichheit untereinander besteht. Die Lipaffinität des Luetikerserums ist somit heute die ge-

meinsame Basis, auf der die serologische Luesdiagnostik aufbaut.

Im Laufe der Zeit hat sich ein bestimmter Untersuchungsgang herausgebildet, in dem eine luetische Erkrankung mit größtmöglichster Wahrscheinlichkeit serologisch erfaßbar ist.

Die Wassermann'sche Komplementbindungsreaktion wurde als eine Standardmethode beibehalten, und neben dieser wurden die neuen Reaktionen als Kontroll- und Ergänzungsreaktionen ausgeführt. Während sich die Wassermann-Reaktion in ihrer Ausführung seit Jahrzehnten fast unverändert erhalten hat, und auch ihre Zuverlässigkeit im Verlaufe der Zeit nicht beeinträchtigt worden ist, was die erste große internationale Konferenz in Kopenhagen (1923) bewiesen hat, haben die sogenannten Nebenreaktionen eine fortschreitende Entwicklung und Verbesserung erfahren. So ist es heute nicht mehr denkbar, daß eine exakte serologische Diagnose auf Lues nur auf Grund der Wassermann-Reaktion gestellt wird, sondern in jedem Falle ist die Diagnose durch Ausführung von mindestens zwei Nebenreaktionen zu erweitern und zu erhärten. Vor allem auch bei der Beurteilung alter behandelter Lueserkrankungen sind gewisse Nebenreaktionen sogar der Wassermann-Reaktion überlegen. Von der großen Zahl der im Laufe der Zeit ermittelten Reaktionen, von denen viele sich nicht wesentlich unterscheiden, sind eine bestimmte Anzahl Allgemeingut der serologischen Praxis geworden. In der Reichsvorschrift vom 18. Oktober 1934 „Serumdiagnose der Syphilis" werden folgende besonders empfindliche und bewährte Verfahren zur Anwendung empfohlen:

1. Ballungsreaktion 2 nach R. Müller (M.B.R. 2),
2. Citocholreaktion nach Sachs und Witebsky,
3. Flockungsreaktion Routine Test nach R. L. Kahn,
4. Klärungsreaktion 2 nach E. Meinicke (M.K.R. 2).

Die auf der serodiagnostischen Abteilung des Hygienischen Instituts Bonn seit Jahren angewandten Methoden entsprechen den in der Reichsvorschrift angegebenen Reaktionen. Es werden dort neben der Wassermann'schen Komplementbindungsreaktion mit drei Extrakten in jedem Falle folgende Flockungsreaktionen durchgeführt:

1. die Citocholreaktion nach Sachs und Witebsky,
2. die Kahn'sche Standardmethode.

Alle zweifelhaften und anamnestisch verdächtigen Fälle werden noch durch weitere Ergänzungsreaktionen zu erfassen versucht, und zwar

3. durch die Meinicke-Klärungsreaktion (Mikro- und Makroablesung) und
4. durch die Ballungsreaktion nach R. Müller.

Für die Ausführung aller genannten Reaktionen werden die für die einzelnen Reaktionen bestimmten, nach den Vorschriften der Autoren hergestellten, staatlich geprüften Extrakte verwandt. Sämtliche Reaktionen werden nach den Angaben der Autoren durchgeführt.

Der Wunsch, eine schnell arbeitende Flockungsreaktion zum serologischen Luesnachweis zur Verfügung zu haben, veranlaßte Sachs, Klopstock und Ohashi, cholesterinierte Rinderherzextrakte durch Zusatz von Benzoeharz so zu verstärken, daß das Ergebnis der Reaktion nach kurzem Schütteln bereits

ablesbar war. Doch zeigten sich diese alkoholischen Benzoeharzlösungen als sehr leicht veränderlich, sodaß diese neue „Benzocholreaktion" den Nachteil hatte, daß die alkoholischen Benzoeharzlösungen in kürzeren Zeitintervallen frisch bereitet werden mußten. Deshalb versuchten H. Sachs und E. Witebsky, die zur Sachs-Georgi-Reaktion dienenden cholesterinierten Extrakte einzudampfen und in starker, etwa dreifacher Konzentration zu verwenden. Dadurch ließ sich eine Schnellausflockungsreaktion erzielen; später wurde durch weiteren Cholesterinzusatz der Extrakt auf einen Cholesteringehalt von 0,2—0,6% gebracht.

Sachs und Witebsky veröffentlichten 1928 diese neue Schnellflockungsmethode, welche alkoholische, cholesterinierte Rinderherzextrakte verwendet, die unter besonderen Bedingungen aus Vakuumdestillationsrückständen direkter Herzextrakte gewonnen werden. Die rasche Reaktionsfähigkeit und der Cholesteringehalt der Extrakte führten zu der Bezeichnung „Citocholreaktion."

Die Reaktion wurde ursprünglich in folgender Methodik angewandt:

a) Extraktverdünnung:
Die Citocholextrakte werden durch Mischen von 1 Teil Extrakt mit 2 Teilen 0,85% Kochsalzlösung rasch verdünnt. Die derart bereitete dreifache Verdünnung bleibt 10 Minuten lang vor Gebrauch bei Zimmertemperatur stehen.

b) Ausführung:
Zur Ausführung der Citocholreaktion werden 0,2 ccm durch halbstündiges Erhitzen auf 55° inaktivierten Serums mit 0,1 ccm der Extraktverdünnung gemischt. Diese Serumextrakt-

gemische sollen wie bei der Lentocholreaktion durch 5—10 Sekunden langes Schütteln gründlich gemischt werden und bleiben sodann $^1/_2$ Stunde bei Zimmertemperatur stehen. Darauf erfolgt Zusatz von 1,0 ccm 0,85% Kochsalzlösung. Unter Umständen kann die Reaktion auch mit halben Dosen angesetzt werden.

c) Ablesung:
Die Ablesung erfolgt unmittelbar entweder makroskopisch oder mit Hilfe des Agglutinoskops.

Schon ein Jahr nach der Veröffentlichung der Citocholreaktion geben H. Kliewe und W. Engelhardt die ersten gesammelten Erfahrungen mit dieser neuen Schnellreaktion bekannt. Auf Grund ihrer an rund 1000 Seren angestellten Versuche kamen die Autoren zu dem Ergebnis, daß die Citocholreaktion der Sachs-Georgi-Reaktion, Meinicke Trübingsreaktion und Wassermann-Reaktion hinsichtlich der Empfindlichkeit überlegen sei. In Bezug auf Spezifität sei sie diesen gleichgestellt, der Meinicke-Trübungsreaktion überlegen. Im gleichen Jahre berichtet W. Groß über „Erfahrungen mit der Citocholreaktion" und kommt zu einem ähnlichen Urteil.

Obwohl sich die Citocholreaktion nach den Erfahrungen von Sachs-Witebsky wie auch nach den Angaben von Kliewe-Engelhardt und Gross gut bewährte, so erreichte sie in der angegebenen Form doch nicht die scharfe Empfindlichkeit einiger anderer Flockungsreaktionen, vor allem, nachdem die Meinicke-Reaktion wesentlich verbessert worden war. Deshalb versuchten Sachs und Witebsky, durch eine neue Modifikation der Citocholreaktion eine größere Emp-

findlichkeit und Reaktionsbreite neben geringster Neigung zu unspezifischen Ausschlägen zu erzielen und trafen folgende neue Anordnung, die von den Autoren 1931 bekannt gegeben wurde:

a) Extraktverdünnung:
Ein Teil Citocholextrakt wird mit zwei Teilen 2—3 % iger Kochsalzlösung rasch verdünnt. Nach 5 Minuten langem Stehen bei Zimmertemperatur erfolgt weiterer rascher Zusatz von 9 Teilen 2—3% Kochsalzlösung. Die derart bereitete 12fache Extraktverdünnung ist unmittelbar gebrauchsfertig.

b) Ausführung:
Zur Ausführung der Citocholreaktion werden 0,2 ccm durch $^1/_2$ stündiges Erhitzen auf 55° inaktivierten Serums mit 0,2 ccm Extraktverdünnung gemischt. Diese Serumextraktgemische werden drei Minuten lang geschüttelt. Sodann erfolgt Zusatz von 1 ccm 0,9% Kochsalzlösung.

c) Ablesung:
Die Ablesung erfolgt unmittelbar nach Zusatz der 0,9% Kochsalzlösung.

Die Modifikation besteht im wesentlichen in einer Änderung der Technik unter Verwendung der gleichen Extrakte. Die Vorteile der neuen Versuchsanordnung werden einmal in einer Steigerung der Empfindlichkeit und damit einer Erhöhung der Reichweite, weiterhin auch in der durch die größere Extraktverdünnung bedingten erleichterten Ablesung und Bewertung erblickt. Zugleich ist mit der neuen Anordnung ein sparsamerer Verbrauch des Extraktes verbunden, da

zu der bisherigen Form der Citocholreaktion mindestens die doppelte Extraktmenge benötigt wurde.

Die neue Modifikation der Citocholreaktion ist seit dem 1. September 1934 auf der Serodiagnostischen Abteilung des Hygienischen Instituts Bonn eingeführt worden. Im folgenden soll nun eine Zahl der nach der neuen Methode untersuchten Seren mit einer gleich großen Anzahl Seren, die nach der alten Anordnung untersucht wurden, gegenübergestellt und mit den Ergebnissen anderer Reaktionen verglichen werden. Die folgende Aufstellung zeigt die Resultate, die mit der alten Methode der Citocholreaktion erzielt wurden:

Die Gesamtzahl der nach der alten Modifikation in der Zeit etwa vom 1. November 1933 bis 31. August 1934 untersuchten Seren beträgt 4550. Davon waren in allen Reaktionen positiv 265 Seren oder 5,8%, in allen Reaktionen negativ 4024 Seren oder 88,5 %. Abweichende Ergebnisse wurden bei 261 Seren oder in 5,7% der Fälle erzielt. Das Verhalten dieser 261 Seren in der Wassermann-, Kahn- und Citocholreaktion ist aus Tabelle 1 ersichtlich.

Tabelle 1.

	+	—	±
Wa R.	42	169	50
C. R.	46	180	35
K. R.	143	57	61

Prozentual haben dabei die Reaktionen an dem Ausfall folgenden Anteil (Tabelle 2):

Tabelle 2.

	+	—	±
Wa R.	16%	65%	19%
C. R.	17%	70%	13%
K. R.	55%	22%	23%

Unter den 46 positiven Citocholreaktionen befanden sich 3 Fälle, in denen die Citocholreaktion positiv war, Wassermann- und Kahnreaktion fielen negativ aus. Auch alle Ergänzungsreaktionen (Meinicke-Klärungsreaktion und Müller-Ballungsreaktion) zeigten bei der weiteren Verfolgung ein negatives Endergebnis. Unter den 35 in der Citocholreaktion fraglich positiven Seren war einmal die Wassermann- und Kahnreaktion negativ, jedoch die weiteren Nebenreaktionen positiv. Sechsmal waren die fraglichen Citocholausschläge unspezifisch, da mit keiner anderen Reaktion ein positives Ergebnis erzielt wurde und auch klinisch und anamnestisch kein Anhaltspunkt für Lues vorhanden war. Die Citocholreaktion blieb also in neun Fällen allein positiv bzw. fraglich positiv. Diese waren demnach unspezifisch zu werten. Bei 38 Fällen von der Gesamtzahl, bei denen die Wassermann-, Citochol- und Kahnreaktion ein übereinstimmend negatives Resultat gezeigt hatten, waren die Meinicke-Klärungs- und Müller-Ballungsreaktionen positiv. Diese Seren wurden also durch die Citocholreaktion nicht erfaßt. Ähnliche Resultate über die Citocholreaktion haben Haag, Schirwind und Alexejewa, Stern und Frank einige Zeit nach Veröffentlichung der Reaktion bekannt gegeben.

Es folgen nun die Werte, die durch Anwendung der neuen Methode in der Zeit etwa vom 1. Januar 1935 bis 30. September 1935 erzielt wurden. Die Gesamtzahl der zum Vergleich herangezogenen Seren beträgt 4575, wovon übereinstimmend positiv 250 Seren oder 5,5% waren, übereinstimmend negativ 3797 Seren oder 82,8%. Abweichende Resultate wurden bei 528 Seren oder in 11,6% der Fälle gefunden. Tabelle 3 zeigt die Verteilung dieser 528 Seren auf

die einzelnen Reaktionen, die in Tabelle 4 prozentual ausgedrückt ist.

Tabelle 3.

	+	—	±
WaR.	21	442	65
C. R.	333	66	129
K. R.	175	235	118

Tabelle 4.

	+	—	±
WaR.	4%	84%	12%
C. R.	63%	12%	25%
K. R.	33%	44%	23%

In 187 Fällen, das sind 34% aller untereinander abweichenden Ergebnisse, war die Citocholreaktion positiv oder fraglich positiv, während die Wassermann- und Kahnreaktion eindeutig negativ blieben. Die Nebenreaktionen, die zur Kontrolle und genaueren Bewertung ausgeführt wurden, zeigten folgendes Ergebnis: Von den 187 Seren blieben 122 in allen Reaktionen negativ. Von den restlichen 65 Fällen war die Meinicke-Klärungsreaktion 54 mal, die Müller-Ballungsreaktion 40 mal positiv.

Eine kurze Übersicht über die Aufteilung der oben angeführten 34% der Differenzen zeigt die folgende Tabelle 5.

C.R.+ M.K.R. — — M.B.R. —	C.R.+ M.K.R.+ M.B.R.+	C.R.+ M.K.R.— M.B.R.—	C.R.+ M.K.R.+ M.B.R.+
12%	9%	10%	3%

In 12 % der Differenzen fielen eine oder mehrere der Ergänzungsreaktionen noch positiv aus. Es bleiben somit noch 22 %, bei denen die Wassermann- und Kahnreaktion, wie auch alle weiteren Ergänzungsreaktionen negativ sind, bei denen also nur die Citocholreaktion ein positives Ergebnis aufweist. Diese 22 % aller Differenzen, insgesamt 122 Fälle, sind, da auch sonst keine luesverdächtigen Erscheinungen vorlagen, als unspezifisch zu werten. In 20 Fällen, die bei der Wassermann-, Kahn- und Citocholreaktion übereinstimmend negativ waren, fielen eine oder mehrere Ergänzungsreaktionen positiv aus. Die Zahl der Seren, die erst durch die Ergänzungsreaktionen als positiv erkannt wurde, betrug vor der Umstellung auf die neue Modifikation noch 38; durch die neue Anordnung der Citocholreaktion konnte die Anzahl dieser durch die Wassermann-, Kahn- und Citocholreaktion nicht erfaßten Seren auf rund die Hälfte verringert werden.

Der Vergleich dieser Ergebnisse aus beiden Methoden zeigt das starke Ansteigen der positiven und das Herabsinken der negativen Citocholreaktionswerte nach der Umstellung auf die modifizierte Form, während die Werte der Komplementbindungsreaktion und der übrigen Flockungsreaktionen fast gleich bleiben. Aus der Gegenüberstellung der Ergebnisse nach beiden Methoden geht deutlich hervor, daß die Reichweite durch die neue Anordnung der Citocholreaktion bedeutend vergrößert worden ist. Es bleibt zu untersuchen, ob die Spezifität jedoch darunter nicht gelitten hat und gesunken ist. Über diese unebenen Fälle, also solche, bei denen die Citocholreaktion positiv ist, während die Wassermann- und Kahnreaktion negativ bleiben, entscheiden die oben erwähnten weite-

ren Ergänzungsreaktionen unter Würdigung der klinischen und anamnestischen Angaben. Die Zusammenstellung nach beiden Methoden zeigt die folgende Übersicht, die nach Prozentzahlen der untereinander abweichenden Resultate bezogen ist.

Tabelle 6.

a) alte Methode: ingesamt 261 Seren.

M.K.R.— C.R.+ M.B.R.—	M.K.R.+ C.R.+ M.B.R.+	M.K.R.— C.R.+ —M.B.R.—	M.K.R.+ C.R.+ —M.B.R.+
1 %	0 %	2 %	0 %

Tabelle 7.

b) neue, modifizierte Methode: 528 Seren.

M.K.R.— C.R.+ M.B.R.—	M.K.R.+ C.R.+ M.B.R.+	M.K.R.— C.R.+ —M.B.R.—	M.K.R.+ C.R.+ —M.B,R.+
12 %	9 %	10 %	3 %

Es stehen also insgesamt 3% unebener Fälle der alten Methode 34% der neuen Methode gegenüber. Während die Ergänzungsreaktionen zu den 3% alle negativ ausfielen, werden von den 34% der modifizierten Form 12% auch in den Ergänzungsreaktionen als positiv bestätigt, die übrigen 22% bleiben auch bei diesen Untersuchungen negativ. Es hat also durch die Modifizierung der Citocholreaktion eine Vergrößerung der Reichweite stattgefunden, doch müssen 22% aller Differenzen als unspezifische Ausschläge der modifizierten Citocholreaktion bewertet werden. Diese Prozentzahl verringert sich jedoch, wenn man wegen der schärferen Einstellung der Reaktion die fraglich positiven Werte

von vornherein zu den negativen rechnet und nur eindeutig positive Ausfälle bewertet. Der weitere Vergleich zeigt, daß durch die größere Reichweite der neuen Methode mehr Fälle erfaßt werden, die bei der Wassermann-, Kahn- und Citocholreaktion nach der alten Anordnung negativ bleiben. Die Werte dieser Seren sind von 38 Fällen bei der ursprünglichen Methode auf 20 Fälle bei Anwendung der modifizierten Form der Citocholreaktion gesunken, woraus eine wesentliche Verbesserung der Citocholreaktion durch die Modifizierung ersichtlich ist.

Es bestand nun die Frage, wodurch der erhöhte Ausfall an unspezifischen Resultaten bedingt sein könnte. Es ist bekannt, daß durch Variieren bestimmter Faktoren, die bei der Reaktion Bedeutung haben, wie Temperatur, Beobachtungszeit, Versuchsmengen, Zusammensetzung der Medien, nicht nur die Labilität des Serums, sondern auch die Fähigkeit, eine Reaktion zu geben, vermindert oder erhöht werden kann. Selbstverständliche Voraussetzung ist es, daß die Fehlerquelle nicht in der technischen Ausführung der Reaktion zu finden sein darf, was durch häufig angestellte Paralleluntersuchungen kontrolliert wurde. Allen äußeren Faktoren wurden im einzelnen, so den verwandten Chemikalien, selbst der Spülweise der Versuchsgläser eine besondere Aufmerksamkeit geschenkt; z. B. mit chemisch gereinigten und normal gespülten Reaktionsröhrchen blieben die mit demselben Serum angesetzten Resultate gleich.

Weiterhin wurde geprüft, inwieweit der Zustand des Serums eventuell als Fehlerquelle in Betracht zu ziehen sei. Da oft zwischen der Blutentnahme des Patienten und der Übersendung bzw. Einlieferung an das Untersuchungsamt mehrere Tage verstreichen,

lag der Gedanke nahe, daß der längere Aufenthalt der Blutproben bei Zimmertemperatur eine Einwirkung auf die Reaktion haben könnte. Um diese Möglichkeit zu prüfen, wurde bei etwa 100 Citochol-negativen Seren die Citochol-Reaktion wiederholt, nachdem die Seren aktiv etwa 4—5 Tage lang bei Zimmertemperatur über dem Blutkuchen gestanden hatten. In der Tat zeigte es sich, daß von 100 Seren, die vorher negativ waren, nach einigen Tagen 15 einen schwach positiven und 8 Seren einen fraglich positiven Ausschlag ergaben. Es ist daher nicht nur wünschenswert und empfehlenswert, sondern unbedingte Notwendigkeit, die Blutproben möglichst schnell nach der Entnahme an die Untersuchungsstellen zu senden, damit dort das Blut rasch und in einwandfreier, ungeschädigter Beschaffenheit untersucht oder für kurze Zeit unter den günstigsten Bedingungen aufbewahrt werden kann. Man sollte daher immer wieder alle einsendenden Stellen, wie Kliniken, Krankenhäuser und Ärzte, zu einer unverzögerten Übersendung anhalten und auf die andernfalls entstehende Unmöglichkeit der genauen Durchführung einer serologischen Luesdiagnose aufmerksam machen. Auf diese Weise könnten eine Menge ungenauer Ergebnisse ausgeschaltet und die Arbeit sowohl den Untersuchungsstellen als auch den behandelnden Ärzten bedeutend erleichtert werden. Doch erschöpft diese Fehlerquelle nicht alle unebenen Fälle, da man wohl annehmen darf, daß nur ein geringer Prozentsatz aller eingesandten Seren zu denjenigen gehören, die längere Zeit bei Zimmertemperatur aufbewahrt bleiben. Die weiteren Ursachen der Fehler müssen also in einer anderen Richtung zu suchen sein. Da die Anzahl der unebenen Fälle nach Einführung der modifizierten Form der Citochol-Reaktion

bedeutend gestiegen war, bedurfte die Tatsache, daß höher konzentrierte Kochsalzlösungen und stärker verdünnte Extraktgemische zur Verwendung kamen, einer besonderen Beachtung. Es wurden Versuche angestellt, die modifizierte Form der Citochol-Reaktion mit 2%, 1,5% und 0,9% Kochsalzlösungen durchzuführen. Mit der 2%-Lösung wurden die gleichen Resultate erzielt, wie mit der angegebenen 3%igen. Dagegen zeigte die Verwendung einer 1,5% und 0,9% NaCl-Lösung bei der Extraktverwendung 1:12 eine erhebliche Abschwächung der Reaktion und einen viel geringeren Prozentsatz positiver Resultate.

Auch eine schwächere Verdünnung der Extraktgemische etwa 1:6 ergab keine Verbesserung der Ergebnisse.

Der Extrakt der Citocholreaktion ist nach Angabe der Herstellungsfirma gegenüber früher nicht geändert worden. Auch ergab die Verwendung eines von anderer Seite bezogenen Extraktes gleiche Ergebnisse. Die wesentliche Bedeutung der Verwendung höherer Kochsalzkonzentrationen soll in deren Einwirkung auf das Serum, nicht aber auf den Extrakt beruhen. Sachs vermutet, daß der erhöhten Salzkonzentration die Rolle eines „Regulators" zukäme, als Gegengewicht gegenüber der hemmenden Wirkung von Temperaturschwankungen und als Verstärker bei manchen Seren. Doch ist es von großer Bedeutung den Salzgehalt nicht zu übertreiben und damit die charakteristische Zone zu überschreiten.

Interessante Resultate ergeben auch parallellaufende Vergleichsuntersuchungen. Es wurden insgesamt 195 Seren nach beiden Anordnungen untersucht und zeigten folgendes Ergebnis:

a) nach der alten Methode waren
positiv **11** Seren,
fraglich positiv **0** Seren,
negativ **184** Seren;
b) nach der neuen Methode waren
positiv **30** Seren,
fraglich positiv **4** Seren,
negativ **161** Seren.

Auch diese Parallelversuche zeigen nach der Modifizierung ein Herabsinken der negativen Resultate zugunsten der fraglich positiven und einwandfrei positiven Ergebnisse.

Zu a): alte Methode:

Alle 11 Seren, die nach der alten Methode positiv waren, fielen auch nach der neuen Form der Reaktion positiv aus. Bei 5 dieser Seren zeigte nur die Kahn-Reaktion einen positiven Ausschlag, während die Wassermann- und die Ergänzungsreaktionen negativ blieben. Die übrigen 6 Fälle waren sowohl bei der Wassermann- wie auch bei der Kahn-Reaktion positiv.

Zu b) neue Methode:

Es bleiben nach Abzug der obenerwähnten 11 Fälle noch 23 Seren, die nur nach der neuen Methode positiv oder fraglich positiv sind. Davon war einmal die Wassermann- und Kahn-Reaktion positiv; in drei weiteren Fällen war die Wassermann-Reaktion positiv; dreimal war die Kahn-Reaktion positiv; bei den restlichen 16 Seren blieb die Wassermann- und Kahn-Reaktion eindeutig negativ.

Das Ergebnis dieser Parallelversuche bestätigt also die Resultate, die durch zeitlich getrennte Untersuchungen erzielt wurden.

Nach Abschluß der angeführten Zusammenstellungen und Versuche scheint in jüngster Zeit die Zahl der unspezifischen Citocholausschläge sich etwas verringert zu haben. Es ist ohne Zweifel damit zu rechnen, daß die verschiedenen Extraktlieferungen geringe Schwankungen in der Einstellung aufweisen, obwohl die im Vorstehenden beschriebenen Versuche nicht nur mit einem Extrakt derselben Operationsnummer, sondern mit mehreren Extrakten ausgeführt wurden.

Inwieweit lassen sich nun die Erfahrungen, die mit der Citocholreaktion erzielt wurden, für die serodiagnostische Praxis verwerten?

Trotzdem durch die Modifikation der Extraktverdünnung eine gewisse Erhöhung unspezifischer Ausschläge zu verzeichnen ist, so ist doch die neue Versuchsanordnung der alten vorzuziehen. Schon in Bezug auf die Technik der Ablesung sind durch die größere Verdünnung des Extraktes bedeutend klarere und sicherer zu bewertende Ergebnisse zu erhalten. Weiterhin hat es sich gezeigt, daß die Reichweite der Reaktion erheblich verbreitert worden ist, sodaß die Citocholreaktion in der neuen Form die Kahn-Reaktion sowohl an Stärke des Ausfalles als auch durch die Erfassung einer Anzahl Kahn-negativer Seren übertrifft. Die Erfahrung hat zudem gelehrt, daß bei der großen Empfindlichkeit der Reaktion zweifelhafte Ausschläge ruhig als negativ gewertet werden können, und nur deutlich positive Ausschläge auch als spezifisch anzusprechen sind. Bei der alten Extraktbereitung zeigte es sich häufig, daß kaum angedeutete Flockungen, die durch die Dichte der Suspension meist nur schwer erkennbar waren, sich im Verlaufe der übrigen Reaktionen noch als positiv erwiesen.

Die Sicherheit der Entscheidung ist somit in der jetzigen Form erhöht.

Es kann nicht häufig genug darauf hingewiesen werden, wie notwendig es ist, die Seren möglichst bald nach der Entnahme der Untersuchungsstelle zuzuleiten. Die bemerkenswerten Ergebnisse mit abgestandenen Seren haben gezeigt, wie groß die Zahl der Fehler durch eine Verzögerung der Untersuchungen werden kann. Leider läßt sich bei den fortlaufenden Untersuchungen diese Fehlerquelle nicht zahlenmäßig erfassen, da auf den Begleitschreiben meist der Tag der Blutentnahme nicht angegeben ist. Es ist jedoch höchstwahrscheinlich, daß diesem Umstand ein gewisser Teil der unspezifischen Resultate zur Last fällt. Bei dem heute üblichen Untersuchungsgang wird die Tatsache einiger weniger unspezifischer Citocholausschläge die Gesamtbeurteilung nicht erschweren, da ja niemals auf Grund einer Reaktion eine Entscheidung getroffen wird. Bei Reihenuntersuchungen, die in der Regel zunächst mit einer Flockungsreaktion durchgeführt werden, ist allerdings vielleicht die Meinickereaktion der Citocholreaktion vorzuziehen. Nach dem Runderlaß des Ministeriums des Innern vom 18. Oktober 1934 sind neben der Komplementbindung mit mehreren Extrakten mindestens zwei Flockungsreaktionen zur Ergänzung der Beurteilung vorgeschrieben. Diese Zahl von Untersuchungen genügt sicherlich, sofern eine völlige Übereinstimmung des Ergebnisses entweder nach der negativen oder positiven Seite besteht. In der Serodiagnostischen Abteilung des Hygienischen Institutes in Bonn ist jedoch darüber hinaus seit Jahren der Untersuchungsgang erheblich erweitert worden und hat sich außerordentlich gut bewährt. Sofern in dem ersten Untersuchungsgang

(Wassermann-, Kahn- und Citochol-Reaktion) Differenzen der Reaktionen untereinander bestehen, oder klinisch oder anamnestisch nur der geringste Verdacht auf eine luetische Erkrankung vorliegt, werden noch am gleichen Tage zwei weitere Flockungsreaktionen von besonderer Empfindlichkeit (Meinicke-Reaktion als Mikro- und Makroablesung, ferner die Müller-Ballungsreaktion) angesetzt. Mit dieser Handhabung der serodiagnostischen Hilfsmittel zur Erkennung einer luetischen Infektion ist sicherlich das Optimum nach dem heutigen Stand der Methodik zu erreichen. Nur in ganz vereinzelten Fällen erscheint es dann noch ratsam, eine Nachkontrolle der Untersuchung nach einiger Zeit zu empfehlen.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. Selter für die freundliche Überlassung des Themas bestens danken.

Literaturverzeichnis.

Bruck-Hidaka: Zeitschrift für Immunitätsforschung. 1911, Bd. 8, Seite 476.

Bruck: Handbuch der Serodiagnose der Syphilis. 1924.

Citron: Berliner Klin. Woch. 1907, Nr. 43.

Gloor und Klinger: Zeitschr. f. Immunitätsforschung. 1920, Bd. 29, Seite 435.

Groß: Münchener Med. Woch. 1929, Nr. 26.

Haag: Zeitschr. f. Immunitätsforschung. 1931, Bd. 70, Seite 347.

Haag: Zeitschr. f. Immunitätsforschung 1933, Bd. 79, Seite 356.

Henneberg: Zeitschr. f. Immunitätsforschung. 1931, Bd. 70, S. 125.

Kalinin-Ginsberg: Zeitschr. f. Immunitätsforschung. 1930, Bd. 68, S. 142.

Kliewe-Engelhardt: Münch. Med. Woch. 1929, Nr. 17, S. 657.

Levy: Zeitschr. f. Immunitätsforschung. 1932, Bd. 76, S. 400.

Michaelis: Berl. Klin. Woch. 1907, Nr. 35.

Ruska-Prüsse: Klin. Woch. 1935, S. 133.

Sachs-Witebsky: Klin. Woch. 1928, Nr. 26, S. 1233.

— — dto. 1929, Nr. 5, S. 210.

— — dto. 1929, Nr. 42, S. 1958.

— — dto. 1930, S. 499.

— — dto. 1931, S. 1993.

Schirwindt und Alexejewa: Zeitschr. f. Immunitätsforschung. 1931, Bd. 73, S. 34.

Schlesmann: Zeitschr. f. Immunitätsforschung. 1931, Bd. 69, S. 484.

Stern und Frank: Zeitschr. f. Immunitätsforschung. 1930, Bd. 65 Seite 276.

Wassermann: Berl. Klin. Woch. 1907, Nr. 50.

Witthöfft: Inaugural-Dissertation. Marburg 1934.

Lebenslauf.

Am 15. August wurde ich, Wilhelmine Magdalena Maria Vögeler in Neuss a. Rh. als Tochter des Kaufmannes Michael Vögeler und seiner Ehefrau Margarete geb. Dickmann geboren. Von 1918 bis 1925 besuchte ich das Lyzeum Marienberg in Neuss, ab Ostern 1925 die realgymnasiale Studienanstalt Marienberg in Neuss, wo ich Ostern 1931 das Zeugnis der Reife erhielt. Anschließend widmete ich mich in Bonn, Innsbruck, Düsseldorf, Greifswald und Freiburg dem Studium der Medizin. Die medizinische Vorprüfung bestand ich Ende des Sommer-Semesters 1933 in Bonn, das Staatsexamen am 20. November 1936 in Bonn.